

# L'insuline en réanimation — Pourquoi contrôler la glycémie en réanimation ?

## Insulin in the intensive care unit — Why should we check glycaemia during intensive care?

A. Mazeraud · D. Annane

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

### Introduction

Les soins en réanimation visent à rétablir et à suppléer les grandes fonctions vitales cardiovasculaire, respiratoire, rénale des patients les plus critiques. Néanmoins, la normalisation de tous les paramètres biologiques et physiologiques peut être inutile, comme la preuve en a été faite pour la cible tensionnelle dans le choc septique [1], voire délétère, pour le volume courant dans le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte. Le fait de s'opposer à des mécanismes adaptatifs est évoqué pour expliquer l'effet délétère de la normalisation des paramètres biologiques dans les situations de stress. La prévalence de l'hyperglycémie induite par le stress est importante [2] et médiée essentiellement par les cytokines du syndrome de réponse inflammatoire systémique d'origine septique (sepsis, choc septique) ou non. L'hyperglycémie induite par le stress en réanimation est-elle délétère, plus particulièrement dans le choc septique ? Quels en sont les mécanismes, les moyens de la traiter et quelle est la conséquence de ce traitement ?

### Causes de l'hyperglycémie induite par le stress

La prévalence de l'hyperglycémie induite par le stress est d'environ 50 % des patients septiques [2] ou en postopératoire de chirurgie hépatique [3]. Les causes de cette hyperglycémie sont multiples, par production accrue de glucose ou par insulino-résistance, les apports glucidiques quant à eux sont indépendants de la glycémie [4].

### Production accrue de glucose

Dans le modèle animal, la perfusion d'adrénaline induit une hyperglycémie via la stimulation de la néoglucogénèse,

l'inhibition de l'utilisation du glucose par les cellules et l'inhibition de la sécrétion d'insuline par le pancréas [5].

Chez l'homme, l'augmentation de la glycémie résulte en grande partie de la néoglucogénèse hépatique (2/3) et rénale (1/3) [6] qui utilise l'alanine issue de la protéolyse périphérique des muscles squelettiques, le glycérol issu de la lipolyse et le lactate issu du métabolisme anaérobie [2]. Cette augmentation de la glycémie est sous contrôle hormonal et résulte de la balance entre l'insulinémie et le taux des hormones de contre-régulation de la glycémie. Ces hormones sont sécrétées de façon importante dans le sepsis et sont des hormones de la phase aiguë de l'inflammation : le glucagon, l'IL-6, le TNF-alpha, l'adrénaline, la noradrénaline, les glucocorticoïdes et l'hormone de croissance. Elles entraînent alors une production accrue de glucose par le foie et le rein en dépit de l'hyperinsulinisme [2].

### Insulino-résistance

L'effet hypoglycémiant de l'insuline est essentiellement dû à son action sur le tissu adipeux et le muscle squelettique. Sa liaison à un récepteur spécifique sur les membranes cellulaires induit la translocation de vésicules intracellulaires de stockage du transporteur spécifique glucose/sodium de type *glucose transporter 4* (GLUT4) vers la membrane externe de la cellule suite à une cascade de phosphorylation [2]. Le glucose peut ainsi entrer dans la cellule où il sera utilisé de façon aéro- ou anaérobie [2].

Dans le diabète de type 2, la phosphorylation des vésicules portant le transporteur GLUT4 est altérée, entraînant une résistance des muscles et tissus adipeux à l'insuline en empêchant le transport du glucose vers le milieu intracellulaire [2,7]. Par ailleurs, le TNF-alpha joue un rôle majeur dans la pathogenèse du diabète de type 2 en diminuant le nombre de transporteur GLUT4 à la surface membranaire [8]. La chirurgie et les pathologies aiguës augmentent la production de cytokines par les cellules immunitaires, dont le TNF-alpha, expliquant en partie le mécanisme de l'insulino-résistance [2]. L'insulino-résistance diminue le stockage d'énergie

A. Mazeraud · D. Annane (✉)  
Service de réanimation médicale, CHU Raymond-Poincaré,  
104, boulevard Raymond-Poincaré, F-92380 Garches, France  
e-mail : djillali.annane@rpc.aphp.fr

dans le tissu adipeux via la formation de triglycérol et l'entrée de glucose dans les muscles et son stockage sous forme de glycogène. L'insulinorésistance induite par le stress est un mécanisme d'adaptation de l'organisme au stress, mettant en « hibernation » certaines cellules, dont les effets positifs ou négatifs sur la défense de l'organisme agressé sont encore mal connus [9]. En effet, cette insulinorésistance ne serait pas un facteur prédictif de décès : la relation entre la quantité d'insuline administrée et le risque de décès est linéaire, si l'insulinorésistance était délétère cette relation serait d'autant plus forte que les doses d'insuline administrées sont importantes [10].

## Pourquoi réguler la glycémie en réanimation ?

### Preuve épidémiologique

Il n'existe pas de définition consensuelle de l'hyperglycémie dans les situations de stress, néanmoins l'hyperglycémie induite par le stress, définie par une glycémie supérieure à 200 mg/dL (soit 11 mmol/L), est associée à un moins bon pronostic dans certaines pathologies comme les accidents vasculaires [11] ou l'infarctus du myocarde chez le patient diabétique [12]. Dans une étude épidémiologique rétrospective de 1 886 patients tout-venant admis dans un hôpital universitaire, l'hyperglycémie sans diabète préexistant, toujours en suivant les critères diagnostiques du diabète sucré (> 127 mg/dL à jeun le matin ou > 200 mg/dL à deux reprises), est présente chez 12 % des patients et est un facteur de risque de mortalité hospitalière (16 vs 3 % pour les diabétiques et 1,7 % pour les patients normoglycémiques ;  $p < 0,001$ ) [13].

Plusieurs études retrouvent l'hyperglycémie comme facteur de risque de mortalité en réanimation [10,11,14]. Cette relation a été mise en évidence de façon prospective dans une étude observationnelle de 523 patients admis en réanimation, essentiellement chirurgicaux (89 %) où une valeur seuil de glycémie au-dessus de laquelle la mortalité augmente est retrouvée, se situant entre 145 et 180 mg/dl [10]. Une valeur seuil de 141 mg/dl est également retrouvée dans une réanimation à orientation neurologique [14]. De plus, l'administration de soluté glucosé est retrouvée comme facteur de mortalité indépendamment de la glycémie dans une réanimation polyvalente (48 % de patients médicaux) [4].

### Bases fondamentales de l'effet délétère de l'hyperglycémie

#### Métabolisme cellulaire

Les mécanismes des effets de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 et dans l'hyperglycémie induite par le stress sont similaires, le diabète représente alors un excellent modèle d'étude. Les quatre voies majeures par lesquelles

l'hyperglycémie est délétère dans le modèle du diabète de type 2 sont le shunt des pentoses, la voie de l'hexosamine, l'activation de la protéine kinase C et la formation de produits avancés de glycation. Toutes ces voies augmentent la concentration intracellulaire en espèces réactives oxygénées en diminuant leur élimination via un déficit en agents réducteurs et en augmentant leur production par la chaîne respiratoire mitochondriale via le cycle de Krebs au-dessus d'un seuil donné d'hyperglycémie in vitro [15].

Les espèces réactives oxygénées sont impliquées dans les processus de vieillissement et créent des dommages cellulaires, notamment en réagissant avec l'ADN, voire par l'activation de gènes ; ils sont aussi impliqués dans la cancérogénèse. Certains radicaux libres sont nécessaires au bon fonctionnement cellulaire, notamment endothélial (NO), d'autres sont connus comme délétères (ion superoxyde  $H_2O_2$ ) [16].

L'hyperglycémie est également responsable de la production de diacylglycérols qui activent la protéine kinase C et exerce des effets pléiotropes sur :

- la macro- et microcirculation via la NO synthase endothéliale et l'augmentation des taux d'endothéline-1, la formation de facteur de croissance endothélial et vasculaire induisant une angiogenèse ;
- la coagulation, avec une activité procoagulante ;
- l'inflammation : par l'activation des gènes pro-inflammatoires via l'activation de NF-kB et la formation de radicaux libres oxygénés [15].

#### Glucose et immunité

Le glucose exerce donc des effets pro-inflammatoires médiés par la formation d'espèces réactives oxygénées [17]. Il a été démontré dans un modèle expérimental animal de sepsis que les taux de TNF-alpha sont augmentés de façon importante lors de perfusion de glucose notamment par augmentation de leur production par les cellules immunitaires hépatiques [18]. C'est probablement une des explications de la contribution de l'hyperglycémie à la gravité du syndrome de réponse inflammatoire systémique. Dans l'étude de van den Berghe et al. en 2001, l'hyperglycémie était associée plus fréquemment à une anomalie des marqueurs de l'inflammation [19].

La réponse des cellules immunitaires issues de patients diabétiques de type 2 à l'injection de LPS est plus faible [20], comme en témoignent les taux de cytokines sécrétées [21]. La fonction phagocytaire des polynucléaires des patients diabétiques de type 2 en réponse à une stimulation est altérée, et ce, de façon corrélée au taux de glycémie à jeun et au taux d'HbA1c [20,21]. Les réponses immunitaires sont moins efficaces même en cas d'exposition de courte durée à une hyperglycémie, en effet, même les patients exposés à une hyperglycémie post- ou périopératoire ont plus

d'infection si la glycémie dépasse 200 mg/dl soutenant l'hypothèse d'altérations du système immunitaire lors d'épisodes d'hyperglycémies même peu prolongés. Ce qui explique probablement le taux d'infection plus important chez les patients hyperglycémiques dans l'étude de van den Berghe et al. (7,8 vs 4,2 ;  $p = 0,003$ ).

### ***Effet toxique sur les mitochondries et la macrocirculation***

Le foie est un organe dont l'entrée du glucose dans la cellule est dépendante de la glycémie et indépendante de l'insulinémie. Une étude anatomopathologique des hépatocytes des patients décédés du groupe témoin de l'essai de Louvain montre une altération des enzymes de la chaîne respiratoire accompagnée d'une cytopathie mitochondriale probablement secondaire à l'entrée plus importante de glucose dans la cellule [22]. Après transplantation hépatique, l'ingestion de 150 g de glucose par voie orale induit une vasoconstriction de l'artère hépatique de 87 % probablement en rapport avec la libération d'espèces réactives oxygénées, secondaire à ces anomalies mitochondriales [23]. Ces altérations par une glycémie élevée de l'hémodynamique ne se traduisent pas par un plus grand besoin en vasopresseur dans les grands essais thérapeutiques [24].

## **Comment réguler la glycémie en réanimation ?**

### **Quel objectif glycémique ?**

Le concept d'insulinothérapie intensive a été introduit par van den Berghe et al. en réanimation postopératoire de chirurgie cardiaque et vise au contrôle strict de la glycémie avec pour objectif des valeurs entre 80 et 110 mg/dL par administration d'insuline d'action rapide par voie intraveineuse centrale versus un groupe contrôle avec un objectif glycémique plus libéral < 200mg/dL [19]. Les seules études qui évaluent un retentissement de la glycémie entre 180 et 200 mg/dl sont celles de van den Berghe et al. et de Finney et al. en réanimation polyvalente et montrent clairement une augmentation de la mortalité et de la morbidité pour ces valeurs élevées [19], néanmoins aucune valeur seuil n'est définie en dessous de 180 mg/dl pour cette augmentation de morbimortalité. Dans l'étude de van den Berghe et al., on observe une augmentation de mortalité pour des glycémies supérieures à un seuil de 110 mg/dL [19], alors que dans l'étude de Finney et al. cette augmentation se situe au-dessus de 145 mg/dl et dans d'autres au-dessus de 141 mg/dl [14]. Après l'étude de van den Berghe, les pratiques en réanimation ont été bouleversées. Ce qui explique que les groupes témoins des essais thérapeutiques ultérieurs atteignent des niveaux de glycémie plus faibles (Tableau 1). C'est une des hypothèses avancées pour expliquer que dans les études Glucontrol, NICE-SUGAR et VISEP, l'intérêt

d'un contrôle glycémique en dessous de 180 mg/dL n'ait pu être démontré, du fait de l'absence de différence importante entre les groupes expérimentaux et témoins en termes de glycémie effective. Un effet délétère dans l'étude NICE-SUGAR d'un contrôle glycémique strict sur la mortalité est retrouvé, avec un nombre d'hypoglycémies plus élevé (Tableau 1). En conclusion, une glycémie supérieure à 180 mg/dL doit très probablement être évitée.

### **Quels apports glucidiques ?**

Les apports caloriques sont très différents dans les études menées jusqu'à présent. À la différence des études sur l'infarctus du myocarde ou de l'AVC, la dose de glucose administrée à j1 est nettement plus faible. Les apports en glucides intraveineux entre les différentes études varient du simple au quadruple (Tableau 1), rendant inhomogènes les études entre elles. Les doses moyennes administrées et recommandées sont de 20 à 25 kcal/kg par jour, sous forme de glucose par voie parentérale avec une mise en route précoce de la nutrition entérale.

### **Un moyen thérapeutique simple : l'insulinothérapie**

Outre ses effets hypoglycémisants, l'insuline exerce une action pléiotrope dans l'organisme. La différenciation de ses effets en tant qu'hormone ou de régulation du métabolisme par rapport à son effet de diminution de la glycémie n'a pas été prévue a priori dans les grands essais thérapeutiques réalisés, mais elle a été faite lors d'analyse posthoc [29], dont l'interprétation est difficile.

Son effet hypoglycémiant passe par l'augmentation de l'utilisation du glucose par les cellules musculaires squelettiques essentiellement [30] via des récepteurs spécifiques induisant la translocation des récepteurs GLUT4, mais aussi par la diminution, dans une plus faible mesure (du fait de la résistance hépatique à l'insuline [30,31]) de la production de glucose par la néoglucogenèse et la glyco-génolyse hépatique [32]. L'insuline a, de plus, des effets bénéfiques sur l'insulinorésistance par son action au niveau nucléaire sur la transcription de certains gènes (dont l'hexokinase et le transporteur GLUT4) [30].

Chez l'animal diabétique de type 1, la carence insulinique provoque des anomalies mitochondriales des cellules hépatiques, comme une importante augmentation de leur volume et un déficit de synthèse des complexes de la chaîne respiratoire, réversibles par l'administration d'insuline. L'étude anatomopathologique de mitochondries hépatiques issues de patients de l'étude de van den Berghe et al. montrait des anomalies qui semblent similaires chez le patient critique et qui seraient prévenues par l'insulinothérapie [22].

L'utilisation d'insuline pour contrôler strictement la glycémie améliore la fonction et augmente le nombre des

<b>Tableau 1</b> Les grands essais randomisés sur l'insulinothérapie intensive						
<b>Nom de l'étude</b>	<b>VDB 2001 [19]</b>	<b>VDB 2006 [25]</b>	<b>Glucontrol [26]</b>	<b>NICE-SUGAR [24]</b>	<b>COITTSS [27]</b>	<b>WISEP [28]</b>
Nombre de patients inclus	1 548	1 200	1 101	6 104	509	537
Type de patient	Chirurgie cardiaque	Réanimation médicale	21 réanimations médico-chirurgicales 40 % de patients médicaux	42 réanimations médico-chirurgicales 36 % de patients médicaux	11 réanimations chocs septiques	Réanimation polyvalente 48 % patients médicaux, chocs septiques
Moyen mesure de la glycémie	Cathéter artériel	Cathéter artériel ou capillaire	Cathéter artériel ou veineux et capillaire	Cathéters artériels et glycémie capillaire	Cathéters artériels	Cathéters artériels et glycémie capillaire
Objectifs glycémie mg/dL	80–110 vs < 200	80–110 vs < 200	80–110 vs 141–181	81–109 vs < 181	80–110 vs <i>surviving sepsis campaign</i>	80–110 vs 181–200
Scores de gravité à l'admission	APACHE II : 9 7–13	APACHE II : 23 (14–31)	APACHE II : 15 11–22 30,5	APACHE II : 21 (13,2–29)	SAPS II : 58,9 (56,9–60,9) conventionnel	APACHE II : 20 (13,3–26,7)
Apports caloriques moyens sur le séjour Cal/j	à J1 550 Cal/J, à J7 1600 Cal/J	à j1 600, à j3 1 700	480	880	ND	600 à j0, 1 500 à j5
Apports glucosés	8,3–12,5 g/h	6,5 g/h	3 g/h	1 g/h	ND	2,3 g/h
Quantité d'insuline administrée UI/J	33 (17–56) vs 71 (48–100)	ND	7,77,7 (0) vs 31 (15,6–55,2)	50,2 (12–88) vs 16,9 (0–50)	71 (45–96) vs 46 (30–65)	32 (20–50) vs 5 (0–22)
Taux de glycémie effective groupe expérimental/ témoin le matin	103 ± 19 vs 153 ± 33	100–110 vs 150–160	111 (100–123) vs 140 (121–160)	118 ± 25 mg/dl vs 145 ± 26 mg/dl	120–135 vs 140–160	112 vs 152
Taux d'hypoglycémie	6 vs 39 patients		2,7 vs 8,7 % ( $p < 0,0001$ )	0,5 vs 6,8 % ; $p < 0,001$	7,8 vs 16,4 % ; $p = 0,003$	4,1 vs 17,0 % ; $p = 0,01$
Résultats	4,6 vs 8 % de mortalité en soins intensifs. Morbidité moindre (EER, NMP, septicémie, durée de ventilation) RRR : 32 % (IC 95 : [2–55 %] ; $p < 0,04$ )	Mortalité en soins intensifs : 26,8 vs 24,2 % $p = 0,31$ ICU > 3 days 38,1 vs 31,3 % ; $p = 0,05$	Mortalité en réanimation : 15,3 vs 17,2 % NS	Mortalité à 90 jours : 27,5 vs 24,9 % ; OR : 1,14 (1,02–1,28) ; $p = 0,02$	Mortalité à 90 jours : 45,9 vs 42,9 % ; RR : 1,07 0,88–1,30 ; $p = 0,5$	Mortalité à 90 jours identique : (39,7 vs 35,4 % ; $p = 0,31$ )

polynucléaires en postopératoire de chirurgie cardiaque [33] ; de plus, dans l'étude princeps de van den Bergh et al. l'insulinothérapie intensive a réduit le taux de bactériémies de 7,8 à 4,2 % ( $p = 0,003$ ) [19], ce que n'ont pas retrouvé d'autres essais [24,26,27].

De hauts niveaux de glycémie diminuent l'expression dans le tubule rénal d'un gène de protection contre l'apoptose, pouvant peut-être expliquer ces résultats [34] : le contrôle glycémique strict divise par deux le risque d'insuffisance rénale aiguë nécessitant le recours à

l'épuration extrarénale chez le patient chirurgical [19] et l'acquisition d'une nouvelle défaillance rénale en réanimation chez le patient médical [25].

Sur les cellules myocardiques de l'animal, l'insuline associée à une perfusion de quantité importante de glucose induit une utilisation préférentielle du glucose par rapport aux acides gras et diminue ainsi la consommation en oxygène du myocarde pour un même travail [35], le glucose étant le meilleur substrat à utiliser en situation d'hypoxémie [9]. Dans les études DIGAMI-1 et 2, il a été montré l'intérêt du contrôle glycémique précoce dans les syndromes coronariens aigus chez des patients diabétiques de type 2.

Malgré cela, l'amélioration du pronostic vital dans l'étude de van den Berghe et al. est due essentiellement au contrôle de la glycémie plutôt qu'à l'administration de plus grandes doses d'insuline [30], qui est même retrouvée comme un facteur péjoratif sur la survie : chaque augmentation de 10 UI de la dose quotidienne d'insuline augmente de façon indépendante le risque de décès de 6 %.

L'insuline possède également des propriétés apparentées à l'hormone de croissance. Or, un essai thérapeutique utilisant l'hormone de croissance dans le choc septique a montré quasiment un doublement de la mortalité [36]. C'est peut-être cet effet d'hormone de croissance qui explique l'effet délétère de l'insuline par elle-même retrouvé dans l'essai de Louvain.

### **Un moyen thérapeutique dangereux : le risque d'hypoglycémie**

L'hypoglycémie sévère est définie arbitrairement comme une glycémie inférieure à 40 mg/dL. Dans le sepsis, la cellule est hypoxémique et s'adapte en évitant d'utiliser la chaîne respiratoire capable de produire beaucoup de radicaux libres délétères et utilise la voie anaérobie faisant du glucose une de ses seules sources d'énergie [9]. La cellule utilise alors toute son énergie pour conserver ses fonctions de bases : un gradient de sodium transmembranaire et l'élimination des déchets via la production d'urée. Cette génération du gradient transmembranaire représente une consommation d'énergie constante et vitale de la cellule via la Na/K-ATPase, comme en témoigne le fait qu'elle est la principale source de lactate dans le sepsis [37]. Lors d'un épisode d'hypoglycémie, la cellule est privée de façon brutale de sa principale source d'énergie nécessaire pour assurer ses fonctions basales, ce qui explique la gravité potentielle de l'hypoglycémie.

Dans les grands essais thérapeutiques sur l'insulinothérapie intensive, l'incidence de l'hypoglycémie se situe entre 6,8 et 17 % pour le groupe insulinothérapie intensive et entre 0,5 et 7,8 % pour le groupe témoin (Tableau 1). Les conséquences de l'hypoglycémie ne sont pas très bien connues. Une étude cas témoin retrouve l'hypoglycémie

comme facteur prédictif de mortalité indépendamment de la sévérité de la pathologie ou d'autres variables [38]. Cela reste controversé dans certains des grands essais randomisés [25,28] où l'hypoglycémie n'est pas un facteur indépendant de mortalité [19,24,25,27] et n'a pas entraîné de séquelles à long terme [24]. Néanmoins, dans l'étude NICE-SUGAR, l'augmentation de mortalité du groupe recevant une insulinothérapie intensive n'est pas clairement expliquée, et l'augmentation de la fréquence des hypoglycémies dans ce groupe pourrait en être une explication. Un monitoring rapproché de la glycémie au minimum horaire et une intervention précoce sont indispensables afin d'en minimiser les conséquences.

### **Quelles leçons retenir des grands essais thérapeutiques ?**

Les caractéristiques principales de ces essais (Tableau 1) sont très différentes, les rendant très difficilement comparables. Les populations étudiées sont variables, allant du patient postopératoire de chirurgie cardiaque, de faible gravité à l'admission, au patient de réanimation médicale plus grave, jusqu'au choc septique. De même, les apports glucidiques sont très différents entre les études et l'administration de soluté glucose-insuline a montré son intérêt dans le syndrome coronarien et peut-être dans les accidents cérébraux par ses effets d'orientation du métabolisme de la cellule. Les doses d'insuline varient de 40 à 70 UI/j, avec 70 UI/j pour l'étude de Louvain, seule l'étude COITTSS atteignant les mêmes quantités administrées, mais chez des patients plus insulino-résistants, car plus graves (Tableau 1). On peut se demander quel serait l'effet de plus fortes doses administrées chez les patients médicaux ou en choc septique, associées à des apports glucidiques importants de 200 à 300 g/j comme dans le protocole de Louvain, sachant que la quantité d'insuline et la quantité d'apports glucosés par voie intraveineuse sont retrouvées comme facteurs de risque de décès.

### **Conclusion**

L'hyperglycémie en réponse à l'agression aiguë est fréquente, sa forte association avec la mortalité démontre sa gravité bien que le seuil de glycémie marquant cette augmentation reste à définir. Le glucose est un substrat essentiel à la cellule, mais entraîne la production d'espèces réactives oxygénées nocives. Les biais méthodologiques des principales études ne permettent pas de définir de façon précise des objectifs glycémiques consensuels, mais des taux supérieurs à 10 mmol/l (200 mg/dL) et inférieurs à 6,1 mmol/l (80 mg/dL) sont à éviter. L'hypoglycémie iatrogène peut être

dangereuse ; mais bien que ses conséquences semblent minimales, elles restent à préciser.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28:2729–32
- McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR (2001) Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 17:107–24
- Plevak DJ, Southorn PA, Narr BJ, Peters SG (1989) Intensive-care unit experience in the Mayo liver transplantation program: the first 100 cases. *Mayo Clin Proc* 64:433–45
- der Voort PH, Feenstra RA, Bakker AJ, et al (2006) Intravenous glucose intake independently related to intensive care unit and hospital mortality: an argument for glucose toxicity in critically ill patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:141–5
- McGuinness OP, Snowden RT, Moran C, et al (1999) Impact of acute epinephrine removal on hepatic glucose metabolism during stress hormone infusion. *Metabolism* 48:910–4
- Joseph SE, Heaton N, Potter D, et al (2000) Renal glucose production compensates for the liver during the anhepatic phase of liver transplantation. *Diabetes* 49:450–6
- Minokoshi Y, Kahn CR, Kahn BB (2003) Tissue-specific ablation of the GLUT4 glucose transporter or the insulin receptor challenges assumptions about insulin action and glucose homeostasis. *J Biol Chem* 278:33609–12
- Qi C, Pekala PH (2000) Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in adipocytes. *Proc Soc Exp Biol Med* 223:128–35
- Leverve XM (2007) Mitochondrial function and substrate availability. *Crit Care Med* 35:S454–S60
- Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW (2003) Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 290:2041–7
- Scott JF, Robinson GM, French JM, et al (1999) Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the glucose insulin in stroke trial (GIST). *Stroke* 30:793–9
- Malmberg K, Norhammar A, Ryden L (2001) Insulin treatment post-myocardial infarction: the DIGAMI study. *Adv Exp Med Biol* 498:279–84
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al (2002) Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87:978–82
- Gabbanelli V, Pantanetti S, Donati A, et al (2005) Correlation between hyperglycemia and mortality in a medical and surgical intensive care unit. *Minerva Anestesiol* 71:717–25
- Brownlee M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813–20
- Lee CM, Weindruch R, Aiken JM (1997) Age-associated alterations of the mitochondrial genome. *Free Radic Biol Med* 22:1259–69
- Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, et al (2005) Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest* 115:2069–72
- Lossner MR, Bernard C, Beaudeau JL, et al (1997) Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol* 83:1566–74
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–67
- McManus LM, Bloodworth RC, Prihoda TJ, et al (2001) Agonist-dependent failure of neutrophil function in diabetes correlates with extent of hyperglycemia. *J Leukoc Biol* 70:395–404
- Andreasen AS, Pedersen-Skovsgaard T, Berg RM, et al (2010) Type 2 diabetes mellitus is associated with impaired cytokine response and adhesion molecule expression in human endotoxemia. *Intensive Care Med* 36(9):1548–55
- Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, et al (2005) Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 365:53–9
- Payen DM, Fratacci MD, Dupuy P, et al (1990) Portal and hepatic arterial blood flow measurements of human transplanted liver by implanted Doppler probes: interest for early complications and nutrition. *Surgery* 107:417–27
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al (2009) Intensive vs conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283–97
- van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449–61
- Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al (2009) A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 35:1738–48
- COITSS Study Investigators, Annane D, Cariou A, et al (2010) Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 303(4):341–8
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358:125–39
- van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al (2003) Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose vs glycemic control. *Crit Care Med* 31:359–66
- Mesotten D, Delhanty PJ, Vanderhoydonc F, et al (2002) Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5516–23
- Langouche L, Vander Perre S, Wouters PJ, et al (2007) Effect of intensive insulin therapy on insulin sensitivity in the critically ill. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3890–7
- Mizock BA (1995) Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 98:75–84
- Rassias AJ, Givan AL, Marrin CA, et al (2002) Insulin increases neutrophil count and phagocytic capacity after cardiac surgery. *Anesth Analg* 94:1113–9, (table of contents)
- Ortiz A, Ziyadeh FN, Neilson EG (1997) Expression of apoptosis-regulatory genes in renal proximal tubular epithelial cells exposed to high ambient glucose and in diabetic kidneys. *J Investig Med* 45:50–6
- Korvald C, Elvenes OP, Myrmet T (2000) Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278:H1345–H51
- Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al (1999) Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 341:785–92
- Levy B (2006) Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 12:315–21
- Krinsley JS, Grover A (2007) Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 35:2262–7